

0A 00163

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

2 811 556

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

00 09061

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 7/06, 7/42, 7/021

15535 U.S. PTO  
10/766016



⑫

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 11.07.00.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 18.01.02 Bulletin 02/03.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : PHILIPPE MICHEL, CASTIEL ISA-  
BELLE et FERRARIS CORINNE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤4 COMPOSITION COMPRENANT UN PRECURSEUR DE CERAMIDES, UTILISATION POUR AMELIORER  
L'EPIDERME NATUREL OU RECONSTRUIT, EQUIVALENT DE PEAU OBTENU.

⑤7 La présente demande concerne une composition com-  
prenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au  
moins un précurseur de céramides, l'utilisation de ce com-  
posé notamment pour renforcer la barrière lipidique de l'épi-  
derme, et/ou pour améliorer la qualité et les propriétés des  
épidermes reconstruits, ainsi qu'un équivalent de peau sup-  
plémenté en ce composé.

FR 2 811 556 - A1



La présente invention a trait à l'utilisation de précurseurs de céramides dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, ainsi que lesdites compositions.

- 5 Les céramides, à l'état naturel, sont les composants principaux des couches lipidiques de l'épiderme. Ils sont utilisés en cosmétique, sous forme naturelle ou synthétique, dans des compositions destinées, entre autre, à réduire le dessèchement de la peau ou à conférer à celle-ci une meilleure élasticité ou encore destinées au traitement du cheveu.

10 Parmi les précurseurs de céramides, on connaît depuis longtemps la base sphingénine, la base sphinganine et la base 4-OH-sphinganine (ou phytosphingosine), qui sont des chaînons essentiels des structures céramidiques présentes dans le monde animal et végétal.

- 15 La sphingénine notamment a été revendiquée comme actif permettant l'amélioration des peaux abîmées (JP62120308) et le renouvellement des cellules de la peau (WO94/23694).

On sait par ailleurs depuis peu que la base 6-OH-sphingénine est présente dans certaines structures céramidiques extraites de *stratum corneum* humain. Cela est

- 20 notamment décrit dans 'Journal of Lipid Research, 35, 2060-2068, 1994'. Toutefois, on sait que la base sphingénine présente notamment comme inconvénient d'être clairement impliquée dans les phénomènes d'apoptose, ainsi que cela à été décrit dans 'Cell Death Differ. 1(2), 93-99, 1994).

Par ailleurs, lorsque cette base est incorporée dans un céramide, elle peut entraî-

- 25 ner une diminution de la viabilité cellulaire; ceci est notamment décrit dans EP790053.

La présente invention a pour but de proposer l'utilisation, notamment en cosmétique et en pharmaceutique, d'une nouvelle base ne présentant pas les inconvénients de l'art antérieur, notamment ayant une très faible toxicité et qui, de plus,

- 30 est majoritairement présente dans la peau. Cette nouvelle base peut être employée de manière toute particulière pour le soin de la peau.

- 35 Notamment, les composés décrits dans la présente invention peuvent permettre de renforcer la barrière lipidique de l'épiderme et/ou rétablir ou maintenir l'intégrité du stratum corneum.

Ils peuvent donc être employés pour améliorer l'aspect de surface et l'hydratation de la peau, ainsi que pour la protéger, notamment protéger les peaux sèches et

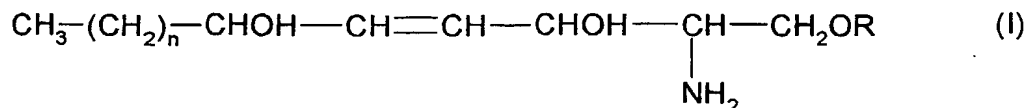
- 40 rugueuses. Ils peuvent également être utilisés comme agents de nutrition essentiels pour les matières kératiniques (peau, cheveu, cil, ongle).

Par ailleurs, les compositions comprenant ces composés peuvent être avantageu-

sement employées pour améliorer et/ou maintenir, le contenu lipidique de l'épiderme humain, in vivo et in vitro, et ainsi améliorer la qualité et les propriétés telles que contenu en lipides et/ou propriété barrière, des épidermes reconstruits et/ou des cultures de cellules épidermiques.

5

Un objet de la présente invention est une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) :



10 dans laquelle :

- n est un entier compris entre 3 et 17 inclus, et
- R représente un atome d'hydrogène, un radical sulfate  $-\text{O}-\text{SO}_3$  ou un radical phosphate  $-\text{O}-\text{PO}_3$ , ainsi que ses sels.

15

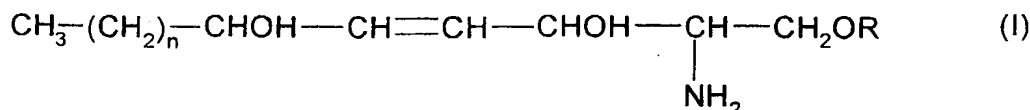
Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou d'une composition le comprenant, pour :

- renforcer la barrière lipidique de l'épiderme, notamment de la peau sèche et/ou rugueuse et/ou abîmée, et/ou
- 20 - rétablir ou maintenir l'intégrité du stratum corneum et/ou
- améliorer l'aspect de surface et/ou l'hydratation de la peau, et/ou
- pour protéger la peau, notamment les peaux sèches et rugueuses, et/ou
- comme agent de nutrition essentiel pour les matières kératiniques (peau, cheveu, cil, ongle) et/ou
- 25 - pour renforcer la barrière lipidique de la peau reconstruite, ou équivalent de peau et/ou
- pour améliorer et/ou maintenir le contenu lipidique de l'épiderme humain, in vivo et in vitro, et/ou
- pour améliorer la qualité et les propriétés telles que contenu en lipides et/ou
- 30 propriété barrière, des épidermes reconstruits et/ou des cultures de cellules épidermiques.

35

Un autre objet de l'invention est un équivalent de peau supplémenté en au moins un composé de formule (I).

La composition selon l'invention comprend donc au moins un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- n est un entier compris entre 3 et 17 inclus, et
- R représente un atome d'hydrogène, un radical sulfate  $-O-SO_3$  ou un radical phosphate  $-O-PO_3$ ,  
5 ainsi que ses sels.

De préférence, n est compris entre 8 et 14, et encore mieux entre 10 et 12. Préférentiellement, n = 11.

- 10 De préférence, R représente un atome d'hydrogène.

Les sels des composés de formule (I) peuvent être organiques, par exemple des sels d'acides carboxyliques en C2-30, ou d'hydroxyacides en C3-30, notamment d' $\alpha$ -hydroxyacides en C3-30.

- 15 Ces sels peuvent également être minéraux, par exemple sous forme de sulfates ou d'halogénures.

Bien entendu, les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme d'un mélange d'isomères ou sous forme d'un isomère pur.

20

On peut utiliser un mélange de différents composés de formule (I).

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon des procédés de synthèse décrits et bien connus de l'homme du métier, par exemple tels que décrits  
25 ou inspirés de "Mendeleev, Commun. 108-110, 1992" ou "Tetrahedron Letters, 34, n°7, 1191-1194, 1993".

- 30 La composition selon l'invention comprend en outre un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire, lorsqu'une application est envisagée pour les domaines cosmétique ou pharmaceutique, un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, donc compatible avec une application sur les matières kératiniques telles que la peau, les ongles, les cheveux, les cils et sourcils, les muqueuses et les semi-muqueuses, et toute autre zone cutanée du corps et du visage.

- 35 Dans ce cas, la composition selon l'invention peut comprendre les composés de formule (I) en une quantité de 0,005 % à 20 % en poids, de préférence de 0,01 à 10 % en poids, notamment 0,05 à 5%, voire 0,1 à 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.

- 40 Le milieu physiologiquement acceptable dans lequel les composés selon l'invention peuvent être employés, ainsi que ses constituants, leur quantité, la forme galénique de la composition et son mode de préparation, peuvent être choisis par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en fonction du type de composition recherchée.

D'une manière générale, ce milieu peut être anhydre ou aqueux. Il peut ainsi comprendre une phase aqueuse et/ou une phase grasse.

5 La composition peut donc comprendre une phase aqueuse qui peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, une eau minérale telle que l'eau de VITTEL, l'eau de LUCAS ou l'eau de LA ROCHE POSAY et/ou une eau ther-

male.  
Ladite phase aqueuse peut comprendre en outre des alcools tels que des monoalcools en  $C_1$ - $C_6$ , parmi lesquels on peut citer l'éthanol, le propanol, le butanol, 10 l'isopropanol, l'isobutanol; et/ou des polyols tels que le glycérol, le butylèneglycol, l'isoprène glycol, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol.

La composition selon l'invention peut également comprendre une phase grasse, notamment constituée de corps gras liquides à 25°C, tels que des huiles d'origine 15 animale, végétale, minérale ou synthétique, volatiles ou non; de corps gras solides à 25°C tels que des cires d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique; de corps gras pâteux; de gommes; de leurs mélanges.

Les huiles volatiles sont généralement des huiles ayant, à 25°C, une tension de vapeur saturante au moins égale à 0,5 millibar (soit 50 Pa).

20 Parmi les constituants de la phase grasse, on peut citer :

- les silicones volatiles cycliques ayant de 3 à 8 atomes de silicium et de préférence de 4 à 6. Il s'agit par exemple de la cyclotétradiméthylsiloxane, de la cyclopentadiméthylsiloxane ou de la cyclohexadiméthylsiloxane,

- les cyclocopolymères du type diméthylsiloxane/méthylalkylsiloxane,

25 - les silicones volatiles linéaires ayant de 2 à 9 atomes de silicium. Il s'agit par exemple de l'hexaméthylidisiloxane ou un PDMS de faible viscosité (1 cSt). On peut encore citer l'hexaméthylidisiloxane et les alkyltrisiloxanes tels que l'hexylheptaméthyltrisiloxane ou l'octylheptaméthyltrisiloxane.

- les huiles volatiles hydrocarbonées, telles que les isoparaffines et notamment 30 l'isododécane;

- les polyalkyl( $C_1$ - $C_{20}$ ) siloxanes et notamment ceux à groupements terminaux triméthylsilyle, parmi lesquels on peut citer les polydiméthylsiloxanes linéaires et les alkylméthylpolysiloxanes tels que la cétyldiméthicone (nom CTFA),

35 - les silicones modifiées par des groupements aliphatiques et/ou aromatiques, éventuellement fluorés, ou par des groupements fonctionnels tels que des groupements hydroxyles, thiols et/ou amines.

- les huiles de silicone phénylées,

- les huiles d'origine animale, végétale ou minérale, et notamment les huiles animales ou végétales formées par des esters d'acide gras et de polyols, en particulier 40 les triglycérides liquides, par exemple les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de sésame, de noisette, d'abricot, d'amandes ou d'avocat; les huiles de poisson, le tricaprocarylate de glycérol, ou les huiles végétales ou animales de formule  $R_1COOR_2$  dans laquelle  $R_1$  représente le reste

- d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R<sub>2</sub> représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, par exemple, l'huile de Purcellin; l'huile de paraffine, de vaseline, le perhydroqualène, l'huile de germes de blé, de calophyllum, de sésame, de macadamia, de pépins de raisin, de colza, de coprah, d'arachide, de palme, de ricin, de jojoba, d'olive ou de germes de céréales; des esters d'acides gras; des alcools; des acétylglycérides; des octanoates, décanoates ou ricinoléates d'alcools ou de polyalcools; des triglycérides d'acides gras; des glycérides;
- les huiles fluorées et perfluorées.
  - 10 - les gommes de silicones;
  - les cires d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique telles que les cires microcristallines, la paraffine, le pétrolatum, la vaseline, l'ozokérite, la cire de montan; la cire d'abeilles, la lanoline et ses dérivés; les cires de Candellila, d'Ouricury, de Carnauba, du Japon, le beurre de cacao, les cires de fibres de lièges ou
  - 15 de canne à sucre; les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les ozokérites, les esters gras et les glycérides concrets à 25°C; les cires de polyéthylène et les cires obtenues par synthèse de Fischer-Tropsch; des huiles hydrogénées concrètes à 25°C; des lanolines; des esters gras concrets à 25°C; les cires de silicone; les cires fluorées.
  - 20 Lorsque la composition selon l'invention se présente sous la forme d'une émulsion, elle peut éventuellement comprendre en outre un tensioactif, de préférence en une quantité de 0,01 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition. La composition selon l'invention peut également comprendre au moins un
  - 25 co-émulsionnant qui peut être choisi parmi le monostéarate de sorbitan oxyéthyléné, des alcools gras tels que l'alcool stéarylique ou l'alcool cétylique, ou des esters d'acides gras et de polyols tels que le stéarate de glycéryle.
  - 30 La composition selon l'invention peut comprendre en outre une phase particulière qui peut comprendre des pigments et/ou des nacres et/ou des charges habituellement utilisés dans les compositions cosmétiques.
  - Les pigments peuvent être présents à raison de 0-20 % en poids, par rapport au poids total de la composition, et de préférence à raison de 2-15 %. Ils peuvent être blancs ou colorés, minéraux et/ou organiques, de taille usuelle ou nanométrique.
  - 35 On peut citer, parmi les pigments et les nanopigments minéraux, les dioxydes de titane, de zirconium ou de cérium, ainsi que les oxydes de zinc, de fer ou de chrome, les nanotitanes, le bleu ferrique. Parmi les pigments organiques, on peut citer le noir de carbone, et les laques couramment employées pour conférer aux lèvres et à la peau un effet de maquillage, qui sont des sels de calcium, de
  - 40 baryum, d'aluminium ou de zirconium, de colorants acides tels que les colorants halogéno-acides, azoïques ou anthraquinoniques.

Les nacres peuvent être présentes dans la composition à raison de 0-20% en poids, de préférence à un taux élevé de l'ordre de 2-15% en poids. Parmi les nacres envisageables, on peut citer la nacre naturelle, le mica recouvert d'oxyde de titane, d'oxyde de fer, de pigment naturel ou d'oxychlorure de bismuth ainsi que le mica titane coloré.

5 Les charges, qui peuvent être présentes dans la composition à raison de 0-20 % en poids, par rapport au poids total de la composition, de préférence 2-10%, peuvent être minérales ou de synthèse, lamellaires ou non lamellaires. On peut citer le talc, le mica, la silice, le kaolin, les poudres de Nylon et de polyéthylène, le Té-  
10 flon, l'amidon, le nitrure de bore, les microsphères telles que l'Expancel (Nobel Industrie), le polytrap (Dow Corning) et les microbilles de résine de silicone (Tos-  
pearls de Toshiba, par exemple).

La composition peut également comprendre des colorants hydrosolubles choisis parmi les colorants usuels du domaine considéré tels que le sel disodique de ponceau, le sel disodique du vert d'alizarine, le jaune de quinoléine, le sel trisodi-  
15 que d'amarante, le sel disodique de tartrazine, le sel monosodique de rhodamine, le sel disodique de fuchsine, la xanthophylle.

De façon connue, la composition selon l'invention peut comprendre les adjuvants  
20 habituels dans le domaine considéré, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les actifs notamment cosmétiques ou pharmaceutiques hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les pigments, les nacres, les filtres UV, les  
25 absorbeurs d'odeur et les colorants. La nature et la quantité de ces adjuvants peuvent être choisies par l'homme du métier, sur la base de ses connaissances générales, de manière à obtenir la forme de présentation désirée pour la compo-  
sition. En tout état de cause, l'homme du métier veillera à choisir tous les éven-  
tuels composés complémentaires et/ou leur quantité, de manière telle que les  
30 propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Dans une forme de réalisation préférée de l'invention, les compositions compre-  
nant lesdits composés de formule (I) peuvent en outre comprendre des composés  
35 usuellement employés dans le domaine d'application considéré, tels que des actifs pouvant aider à prévenir ou à améliorer les matières kératiniques, notamment la peau, et encore mieux les peaux sèches, rugueuses et/ou abîmées.  
On peut notamment citer les autres bases de céramides, telles que la sphingé-  
nine, la sphinganine ou la 4-OH-sphinganine; les céramides; les glycocéramides;  
les acides gras en C14-30; les triglycérides; les stérols comme le cholestérol; les  
40 corps gras habituellement utilisés en cosmétique.

Les composés selon l'invention trouvent une application particulière dans les compositions destinées au renforcement de la barrière lipidique de la peau, no-

tamment dans les compositions destinées au soin de la peau, en particulier de la peau sèche et/ou rugueuse et/ou abîmée.

5 Pour une application sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse; de dispersion du type lotion ou sérum; d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H); de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres; de microcapsules ou microparticules; de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

10 Pour une application sur les cheveux, la composition peut être sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques; sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses; sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

15 Les compositions selon l'invention peuvent notamment se présenter sous la forme

- d'un produit de soin, de traitement ou de protection, des matières kératiniques, et notamment de la peau du visage ou du corps y compris le cuir chevelu, tel qu'une composition de soin (de jour, de nuit, hydratante) du visage ou du corps; 20 une composition anti-rides ou anti-age pour le visage; une composition matifiante pour le visage; une composition pour les peaux irritées; une composition démaquillante; un lait pour le corps, notamment hydratant éventuellement après-soleil;
- d'une composition de protection solaire, de bronzage artificiel (autobronzant) ou de soin après-soleil; 25 - d'une composition capillaire, et notamment une crème ou un gel protecteur solaire; une composition de soin du cuir chevelu, notamment anti-chute ou repousse des cheveux; un shampooing antiparasitaire;
- d'un produit de maquillage des matières kératiniques tel qu'un fond de teint, une 30 crème teintée, un fard à joues ou à paupières, une poudre libre ou compacte, un stick anti-cernes, un stick camouflant, un rouge à lèvres, un soin des lèvres; un vernis à ongles, un soin des ongles, un mascara, un mascara traitant, un eyeliner.

35 Les compositions selon l'invention trouvent une application préférée comme composition de soin de la peau du visage, de type hydratante, et comme composition de protection solaire ou après-soleil.

40 Les compositions selon l'invention trouvent une application toute particulière pour le soin des matières kératiniques, notamment de la peau, des ongles, des cils, des cheveux, et en particulier de la peau sèche et/ou rugueuse et/ou abîmée.

Les composés selon l'invention trouvent également une application particulière pour renforcer la barrière lipidique de la peau reconstruite, aussi appelée équiva-



lent de peau.

En effet, on a constaté que la supplémentation en composés selon l'invention, desdites peaux reconstruites, permet d'améliorer l'aspect et les propriétés barrière de ces peaux, et de les rendre plus proches structurellement des peaux normales.

- 5 On peut ainsi obtenir un nouveau équivalent de peau, ou nouvelle peau reconstruite, supplémenté en au moins un composé de formule (I), notamment en 6-OH-sphingénine.

- 10 On sait que des modèles plus ou moins proches de la peau humaine ont pu être mis au point. On peut citer par exemple les modèles décrits dans les demandes de brevets EP-A-285471, EP-A-285474, EP-A-789074, EP-A-502172, EP-A-418035, WO-A-9116010, EP-A-197090, EP-A-20753, FR-A-2665175, FR-A-2689904, ainsi que dans la demande 99FR-04970 au nom de la demanderesse et non encore publiée.

- 15 De manière très générale, les modèles de peau reconstruite décrits dans ces documents comprennent des kératinocytes humains associés ou non à d'autres cellules de la peau comme les mélanocytes et/ou les cellules de Langerhans, déposés sur un support, souvent un équivalent de derme, et cultivés dans des conditions telles qu'ils entrent dans un programme de différenciation aboutissant à la formation d'un équivalent d'épiderme. Les équivalents de derme décrits à ce
- 20 jour sont soit des membranes artificielles comme par exemple les filtres de marque Millipore, des substituts sous-cutanés à base de collagène, du plastique ou tout autre support compatible avec la viabilité cellulaire, soit des supports plus élaborés pour les rendre plus proches du derme naturel, comme le derme préalablement désépidermisé ou des lattices mixtes collagène/fibroblastes. Dans les
- 25 lattices mixtes collagène/fibroblastes l'association de collagène natif et de fibroblastes humains isolés conduit à l'obtention d'un équivalent de derme mimant un derme qui n'a pas subi l'action du temps.

- Toutefois, on a constaté qu'aucun des équivalents de peau ci-dessus cités ne comprenant de composés de formule (I), et en particulier de 6-OH sphingénine.

- 30 L'utilisation des composés de formule (I) tels que définis plus haut présente donc le grand avantage de mettre à la disposition des chercheurs, un équivalent de peau nouveau, supplémenté en au moins un composé de formule (I) et plus particulièrement en 6-OH sphingénine.

- 35 Notamment, on peut traiter ledit équivalent de peau avec une composition comprenant, dans un milieu aqueux, une quantité de  $10^{-7}$  à 1% en poids de composé de formule (I), notamment de  $5 \cdot 10^{-5}$  à  $5 \cdot 10^{-2}$  % en poids, et en particulier de  $5 \cdot 10^{-3}$  à  $10^{-2}$  % en poids, par rapport au poids total de la composition.

- 40 On obtient ainsi une composition se présentant sous la forme d'une composition pour le traitement des peaux reconstruites ou équivalents de peau, ainsi que des cultures de cellules épidermiques.

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

### **Exemple 1 : Emulsion huile-dans-eau hydratante**

5 On prépare une émulsion H/E comprenant :

	- Huile de germe de maïs	2 g
	- Monostéarate de glycérol	3 g
	- Polyéthylène glycol 400	3 g
10	- gélifiant (Carbopol 941 ® vendu par Goodrich)	0,2 g
	- Myristate d'isopropyle	3,0 g
	- 6-OH-sphingénine (composé de formule (I) avec n=11 et R=H)	0,1 g
	- Alcool cétylique	3 g
	- Alcool stéarique	3 g
15	- NaOH	0,008 g
	- Propylène glycol	5,0 g
	- Conservateurs	qs
	- Eau	qsp 100 g

### **Exemple 2 : Emulsion eau-dans-huile hydratante**

On prépare une émulsion E/H comprenant :

	- Huile de vaseline	10 g
25	- Mélange de corps gras (Protegin X de Goldschmidt)	20 g
	- Huile de tournesol	15 g
	- 6-OH-sphingénine	0,05 g
	- Sulfate de magnésium	0,5 g
	- Glycérol	5 g
30	- Cocoate de glycéryle 70E	4 g
	- Parfum	qs
	- Conservateurs	qs
	- Eau	qsp 100 g

### **Exemple 3 : Gel aqueux**

On prépare un gel aqueux comprenant :

	- gélifiant (Carbopol 940 ® vendu par Goodrich)	0,2 g
40	- monoéthyléther de diéthylène glycol	5 g
	- Triéthanolamine	0,3 g
	- Propylène glycol	3 g
	- NaOH	0,007 g

- 6-OH-sphingénine	0,1 g
- Conservateurs	qs
- Eau	qsp 100 g

#### 5 **Exemple 4 : crème liposomée**

On prépare une crème aux liposomes non ioniques comprenant :

	- gélifiant (Carbopol 940 ® vendu par Goodrich)	0,2 g
10	- monoéthyléther de diéthylène glycol	3 g
	- Triéthanolamine	0,2 g
	- Polyglycéryl 3 cétyl éther	3,8 g
	- co-émulsionnant ( $\beta$ -sitostérol)	3,8 g
	- Dicétyl phosphate	0,4 g
15	- NaOH	0,007 g
	- 6-OH-sphingénine	0,15 g
	- Huile de tournesol	35 g
	- Parfum	qs
	- Conservateurs	qs
20	- Eau	qsp 100 g

#### **Exemple 5**

On prépare une composition simple que l'on applique sur une peau reconstruite.

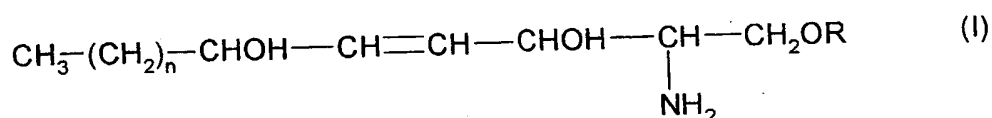
25

On prépare une solution saline PBS (Phosphate Buffer Saline) comprenant :

	- $\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,21 g/l
	- NaCl	9,00 g/l
	- $\text{Na}_2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,726 g/l
30	- 6-OH-sphingénine	0,01 g/l

## REVENDECATIONS

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- n est un entier compris entre 3 et 17 inclus, et  
 - R représente un atome d'hydrogène, un radical sulfate  $-\text{O}-\text{SO}_3$  ou un radical phosphate  $-\text{O}-\text{PO}_3$ , ainsi que ses sels.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle n est compris entre 8 et 14, notamment entre 10 et 12, et préférentiellement,  $n = 11$ .

3. Composition selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.

4. Composition selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle les sels des composés de formule (I) sont organiques, par exemple des sels d'acides carboxyliques en C2-30, ou d'hydroxyacides en C3-30, notamment d' $\alpha$ -hydroxyacides en C3-30, ou sont minéraux, par exemple sous forme de sulfates ou d'halogénures.

5. Composition selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le milieu physiologiquement acceptable est un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, et dans laquelle le composé de formule (I) est présent en une quantité de 0,005 % à 20 % en poids, de préférence de 0,01 à 10 % en poids, notamment 0,05 à 5%, voire 0,1 à 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.

6. Composition selon l'une des revendications précédentes, comprenant par ailleurs des actifs pouvant aider à prévenir ou à améliorer les matières kératiniques, notamment la peau, et encore mieux les peaux sèches, rugueuses et/ou abîmées, tels que la sphingénine, la sphinganine ou la 4-OH-sphinganine; les céramides; les glycosphingolipides; les acides gras en C14-30; les triglycérides; les stérols comme le cholestérol; les corps gras habituellement utilisés en cosmétique.

7. Composition selon l'une des revendications précédentes, se présentant sous la forme :

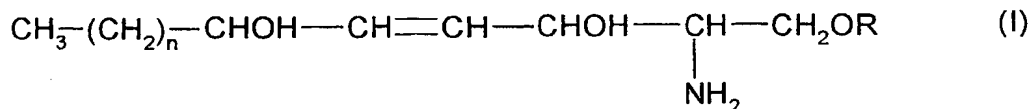
- 5 - d'un produit de soin, de traitement ou de protection, des matières kératiniques, et notamment de la peau du visage ou du corps y compris le cuir chevelu, tel qu'une composition de soin (de jour, de nuit, hydratante) du visage ou du corps; une composition anti-rides ou anti-age pour le visage; une composition matifiante pour le visage; une composition pour les peaux irritées; une composition démaquillante; un lait pour le corps, notamment hydratant éventuellement après-soleil;
- 10 - d'une composition de protection solaire, de bronzage artificiel (autobronzant) ou de soin après-soleil;
- 10 - d'une composition capillaire, et notamment une crème ou un gel protecteur solaire; une composition de soin du cuir chevelu, notamment anti-chute ou repousse des cheveux; un shampooing antiparasitaire;
- 15 - d'un produit de maquillage des matières kératiniques tel qu'un fond de teint, une crème teintée, un fard à joues ou à paupières, une poudre libre ou compacte, un stick anti-cernes, un stick camouflant, un rouge à lèvres, un soin des lèvres; un vernis à ongles, un soin des ongles, un mascara, un mascara traitant, un eyeliner.

8. Composition selon l'une des revendications précédentes, se présentant sous la forme d'une composition pour le soin des matières kératiniques, notamment de la peau, des ongles, des cils, des cheveux, et en particulier de la peau sèche et/ou rugueuse et/ou abîmée.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, comprenant, dans un milieu aqueux, une quantité de  $10^{-7}$  à 1% en poids de composé de formule (I), notamment de  $5 \cdot 10^{-5}$  à  $5 \cdot 10^{-2}$  % en poids, et en particulier de  $5 \cdot 10^{-3}$  à  $10^{-2}$  % en poids, par rapport au poids total de la composition.

10. Composition selon la revendication 9, se présentant sous la forme d'une composition pour le traitement des peaux reconstruites ou équivalents de peau, ainsi que des cultures de cellules épidermiques.

11. Utilisation d'au moins un composé de formule (I) :

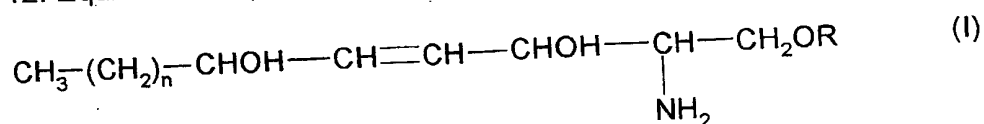


35 dans laquelle :

- n est un entier compris entre 3 et 17 inclus, et
  - R représente un atome d'hydrogène, un radical sulfate  $-\text{O}-\text{SO}_3$  ou un radical phosphate  $-\text{O}-\text{PO}_3$ , ainsi que ses sels.
- 40 ou d'une composition le comprenant, pour :
- renforcer la barrière lipidique de l'épiderme, notamment de la peau sèche et/ou

- rugueuse et/ou abîmée, et/ou
- rétablir ou maintenir l'intégrité du stratum corneum et/ou
  - améliorer l'aspect de surface et/ou l'hydratation de la peau, et/ou
  - pour protéger la peau, notamment les peaux sèches et rugueuses, et/ou
- 5 - comme agent de nutrition essentiel pour les matières kératiniques (peau, cheveu, cil, ongle) et/ou
- pour renforcer la barrière lipidique de la peau reconstruite, ou équivalent de peau et/ou
  - pour améliorer et/ou maintenir le contenu lipidique de l'épiderme humain, in vivo
- 10 et in vitro, et/ou
- pour améliorer la qualité et les propriétés telles que contenu en lipides et/ou propriété barrière, des épidermes reconstruits et/ou des cultures de cellules épidermiques.

- 15 12. Equivalent de peau supplémenté en au moins un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 20 - n est un entier compris entre 3 et 17 inclus, et
- R représente un atome d'hydrogène, un radical sulfate  $-\text{O}-\text{SO}_3$  ou un radical phosphate  $-\text{O}-\text{PO}_3$ , ainsi que ses sels.



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2811556

N° d'enregistrement  
national

FA 589469

FR 0009061

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	M. E. STEWART ET AL : "Free sphingosines of human skin include 6-hydroxysphingosine and unusually long-chain dihydrosphingosines" THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 105, no. 4, octobre 1995 (1995-10), pages 613-618, XP000997695 * abrégé; figure 1 *	1,11,12	A61K7/48 A61K7/06 A61K7/42 A61K7/021
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 08, 6 octobre 2000 (2000-10-06) & JP 2000 143598 A (KANEBO LTD), 23 mai 2000 (2000-05-23) * abrégé *	1,11	
D,A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 349 (C-456), 14 novembre 1987 (1987-11-14) & JP 62 120308 A (KAO CORP), 1 juin 1987 (1987-06-01) * abrégé *	1,11	
D,A	US 5 578 641 A (JACKSON SIMON M ET AL) 26 novembre 1996 (1996-11-26) * revendications 1,9 *	1,11	
D,A	EP 0 790 053 A (OREAL) 20 août 1997 (1997-08-20) * revendications 1,13 *	1,11	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 avril 2001		Voyiazoglou, D	
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**